

(19)世界知的所有権機関
国際事務局(43)国際公開日
2005年6月23日 (23.06.2005)

PCT

(10)国際公開番号
WO 2005/056561 A1(51)国際特許分類⁷:
A61K 31/381, A61P 13/02

C07D 495/04,

(71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番
1号 Tokyo (JP).

(21)国際出願番号: PCT/JP2004/018773

(22)国際出願日: 2004年12月9日 (09.12.2004)

(72)発明者; および

(25)国際出願の言語: 日本語

(75)発明者/出願人(米国についてのみ): 井沢直人
(IZAWA, Naoto). 佐藤紀恵 (SATOH, Norie). 八木信
宏 (YAGI, Nobuhiro). 大内和枝 (OHUCHI, Kazue). 成
田正一 (NARITA, Shoichi). 青木登 (AOKI, Noboru).

(26)国際公開の言語: 日本語

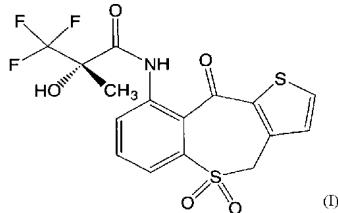
(81)指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,(30)優先権データ:
特願 2003-413725

2003年12月11日 (11.12.2003) JP

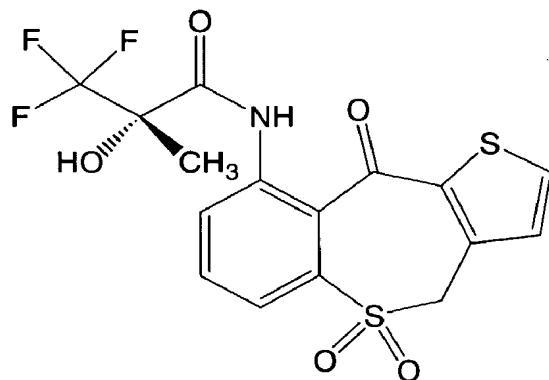
/続葉有/

(54) Title: MICROCRYSTAL AND MEDICINAL PREPARATION CONTAINING THE SAME

(54)発明の名称: 微細結晶及びそれを含む医薬製剤

(57) Abstract: Microcrystals of (S)-(+)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-methyl-N-(5,5,10-trioxo-4,10-dihydrothieno[3,2-c][1]benzothiepin-9-yl)propanamide, which is represented by the formula (I) the microcrystals having an average particle diameter of 80 μ m or smaller.

(57)要約:

80 μ m以下の平均粒子径を有するで表される(S)-(+)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5,5,10-
トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-c][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパン
アミドの微細結晶、それを含む医薬製剤等を提供する。

WO 2005/056561 A1



ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,

IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

微細結晶及びそれを含む医薬製剤

技 術 分 野

本発明は、(S)-(+) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミド [以下、化合物(I) という] の結晶及びその結晶を含む医薬製剤に関する。

背 景 技 術

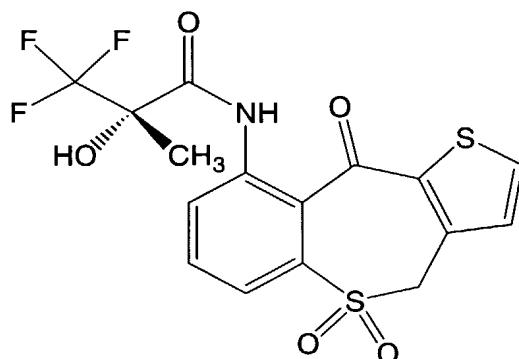
化合物(I) は頻尿、尿失禁、過活動膀胱等をはじめとする種々の疾病や症状の治療に有用であり、その結晶及び合成法が知られており、またその使用形態の例も知られている (例えば、W098/46587、W002/78710、W002/78711、W002/78712、特開 2002-53580 参照)。上記引用文献記載の方法から得られる化合物(I) の結晶は、平均粒子径が 100~数 100 μm の板状晶であり、水に対する溶解性及び経口吸収性が低い。また、化合物(I) の結晶は製剤化工程においても、溶出性、吸収性、安定性等の特性面において安定した性能を有しておらず、溶液化によって吸収性の改善は認められるものの、依然安定性が低いという問題点がある。

発 明 の 開 示

本発明の目的は、例えば溶解性、吸収性、安定性等が良好な化合物(I) の結晶、その結晶を含む医薬製剤等を提供することにある。

本発明は、以下の (1) ~ (9) に関する。

(1) 80 μm 以下の平均粒子径を有する



で表される (S)-(+) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5, 5, 10-

トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*] [1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。

(2) (S)-(+)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*] [1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶の平均粒子径が1~40 μ mである前記(1)記載の微細結晶。

(3) 結晶化度が15%以上である前記(1)または(2)記載の(S)-(+)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*] [1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。

(4) 結晶化度が25%以上である前記(1)または(2)記載の(S)-(+)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*] [1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。

(5) 結晶化度が45%以上である前記(1)または(2)記載の(S)-(+)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*] [1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。

(6) 結晶化度が75%以上である前記(1)または(2)記載の(S)-(+)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*] [1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。

(7) 前記(1)~(6)のいずれかに記載の微細結晶を含むことを特徴とする医薬製剤。

(8) 80 μ m以上の平均粒子径を有する(S)-(+)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*] [1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドを乾式粉碎する工程を含むことを特徴とする前記(1)~(6)のいずれかに記載の微細結晶の製造方法。

(9) 粉碎工程にジェット粉碎機を用いることを特徴とする前記(8)記載の微細結晶の製造方法。

本明細書において、「(S)-(+)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*] [1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミド」(「化合物(I)」)という記載は、非晶性の化合物(I)、結晶性の化合物(I)またはそれらの混合物を意味し、原料として使用される「化

合物 (I)」においては、その結晶化度、平均粒子径等も限定されない。

本発明の「80 μm 以下の平均粒子径を有する (S)-(+) -3, 3, 3- トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ [3, 2-*c*] [1] ベンゾチエピン-9-イル) プロパンアミド（「化合物 (I) の微細結晶」）は、平均粒子径が 80 μm 以下の結晶性の化合物 (I) であれば特に限定されないが、中でも 1 ~ 40 μm の平均粒子径を有する微細結晶が好ましい。さらに結晶化度が 15% 以上である「化合物 (I) の微細結晶」が好ましく、中でも結晶化度が 25% 以上である「化合物 (I) の微細結晶」がより好ましく、さらに結晶化度が 45% 以上である「化合物 (I) の微細結晶」がとりわけ好ましく、さらに結晶化度が 75% 以上である「化合物 (I) の微細結晶」が最も好ましい。

本発明の「化合物 (I) の微細結晶」の調製法は特に限定されないが、例えば WO98/46587、特開 2002-53580 等に記載の方法またはそれらに準じた方法により得られる「80 μm 以上の平均粒子径を有する (S)-(+) -3, 3, 3- トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ [3, 2-*c*] [1] ベンゾチエピン-9-イル) プロパンアミドの結晶」（「化合物 (I) の結晶」）を粉碎及び／または篩い分けすることにより調製され、粉碎及び／または篩い分けは適宜組み合わせて数回行ってもよい。粉碎は一般的に使用される粉碎機で行うことができるが、特に乾式粉碎を行うことが好ましい。なお、乾式粉碎は、固体を空气中等で粉碎する方式の粉碎を意味する。該粉碎機として、例えば乳鉢、メカノミル、ジェットミル等を用い、例えば粉碎機の回転速度、「化合物 (I) の結晶」の供給速度、粉碎の時間等を適宜調整することにより所望の平均粒子径または平均粒子径及び結晶化度を有する「化合物 (I) の微細結晶」を得ることができる。中でもジェットミルによる粉碎が好ましく、例えば「化合物 (I) の結晶」の供給速度 0.1 ~ 1000 g/分、粉碎圧力 0.01 ~ 1.0 MPa で、「化合物 (I) の結晶」を粉碎することができる。

本発明の「化合物 (I) の微細結晶」を含む医薬製剤は、上記の「化合物 (I) の微細結晶」を含む医薬製剤であればいずれでもよく、例えば (a) 上記の方法で得られる「化合物 (I) の微細結晶」と添加剤とを混合し製剤化したもの、(b) 上記の方法で得られる「化合物 (I) の結晶」と添加剤とを混合し、得られる混

合物を上記「化合物（I）の微細結晶」の調製法と同様にして粉碎及び／または篩い分けした後、製剤化したもの、（c）「化合物（I）」と分散剤から固体分散体を調製した後、該固体分散体と添加剤とを混合し製剤化したもの等が挙げられる。なお本発明の医薬製剤中の「化合物（I）の微細結晶」の含有量は、0.001～80%であることが好ましく、中でも0.1～50%であることがより好ましい。

該固体分散体は、「化合物（I）」または「化合物（I）の結晶」とこれを分散することができる分散剤から調製される固体分散体であり、該固体分散体中の化合物（I）における結晶部分が上記「化合物（I）の微細結晶」の平均粒子径または平均粒子径及び結晶化度を有するものであれば特に限定されない。分散剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、ポリビニルピロリドン（PVP）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）等の高分子が好ましい。また「化合物（I）」または「化合物（I）の結晶」と分散剤の配合比は、1：0.1～1：10（重量比）であることが好ましく、中でも1：0.1～1：4（重量比）であることがより好ましい。また該固体分散体の製造法も特に限定されないが、例えばW098/46587、特開2002-53580等に記載の方法またはそれらに準じた方法により得られる「化合物（I）」または「化合物（I）の結晶」と分散剤から、例えば混合粉碎法、溶媒法等の一般的に使用される方法で調製することにより得ることができる。

混合粉碎法としては、例えば「化合物（I）の結晶」を分散剤とともに混合機器等を用いて混合したものを、一般的に使用される粉碎機例えば乳鉢、メカノミル、ジェットミル等を用いて粉碎する方法等が挙げられ、例えば粉碎機の回転速度、「化合物（I）の結晶」の供給速度、粉碎の時間等を適宜調整することにより所望の平均粒子径または平均粒子径及び結晶化度を有する「化合物（I）の微細結晶」と分散剤を含む固体分散体を得ることができる。中でもジェットミルによる粉碎が好ましい。

溶媒法としては、例えば「化合物（I）」または「化合物（I）の結晶」を分散剤とともに有機溶媒に溶解または分散し、次いで有機溶媒を常法により減圧下または常圧下で除去する方法等が挙げられる。具体的には、例えば流動層造粒装置、攪拌造粒装置、噴霧造粒装置、噴霧乾燥造粒装置、真空乾燥造粒装置

等が用いられ、所望により一般的に使用される粉碎機、例えば乳鉢、メカノミル、ジェットミル等を用いて粉碎する方法を組み合わせてもよい。有機溶媒としては、「化合物 (I)」または「化合物 (I) の結晶」を溶解するものであれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、メタノール、エタノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類等が挙げられる。

添加剤としては、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、可塑剤、界面活性剤、コーティング剤、着色剤、香味剤、酸味剤等が挙げられ、これらは製剤の種類に応じて適宜用いることができる。

賦形剤としては、例えば白糖、マンニトール、ラクトース等の糖類、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン等のデンプン類、結晶セルロース等のセルロース類等が挙げられる。

結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン、メチルセルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン等が挙げられる。

崩壊剤としては、例えばトウモロコシデンプン、バレイショデンプン等のデンプン類、結晶セルロース、クロスボビドン等が挙げられる。

滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク等が挙げられる。

可塑剤としては、例えば植物油、グリセリン等が挙げられる。

界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、脂肪酸エステル等が挙げられる。

コーティング剤としては、例えば白糖、ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。

着色剤としては、例えば食用色素、タル色素等が挙げられ、香味剤としては、例えばサッカリンナトリウム、アスパルテーム、ステビア等が挙げられ、酸味剤としては、例えばクエン酸、リンゴ酸、酒石酸等が挙げられる。

「結晶化度が 15%以上である (S)-(+) -3,3,3- トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-

メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの結晶」（「結晶化度が15%以上である化合物(I)の結晶」）は、結晶化度が15%以上である結晶性の化合物(I)であれば特に限定されないが、中でも結晶化度が25%以上である結晶性の化合物(I)が好ましく、さらに結晶化度が45%以上である結晶性の化合物(I)がより好ましく、さらに結晶化度が75%以上である結晶性の化合物(I)が最も好ましい。またこれらの製造法も特に限定されないが、例えばW098/46587、特開2002-53580等に記載の方法またはそれらに準じた方法により得ることができる。

また、「結晶化度が15%以上である化合物(I)の結晶」を含む医薬製剤は、上記の「結晶化度が15%以上である化合物(I)の結晶」を含む医薬製剤であればいずれでもよく、該医薬製剤の製造法も特に限定されないが、例えば上記「化合物(I)の微細結晶」を含む医薬製剤の製造法と同様の方法を挙げることができる。

また、「結晶化度が15%以上である化合物(I)の結晶」と分散剤を含有する固体分散体は、「化合物(I)」または「化合物(I)の結晶」とこれを分散することができる分散剤から調製される固体分散体であり、該固体分散体中の化合物(I)における結晶部分が15%以上の結晶化度を有するものであれば平均粒子径等は特に限定されず、該固体分散体の製造法も特に限定されないが、例えば上記「化合物(I)の微細結晶」と分散剤を含有する固体分散体の製造法と同様の方法を挙げることができる。分散剤としては、例えばHPMC、PVP、HPC等が好ましい。また「化合物(I)」または「化合物(I)の結晶」と分散剤の配合比は、1:0.1~1:10(重量比)であることが好ましく、中でも1:0.1~1:4(重量比)であることがより好ましい。

本発明の医薬製剤の製剤形態としては、例えば糖衣錠等の錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、懸濁内用液剤等が挙げられ、これら製剤は製剤学の技術分野においてよく知られている混合工程、粉碎工程、篩い分け工程、造粒加工工程、整粒加工工程、打錠工程、乾燥工程、カプセル充填工程、コーティング工程等の製剤化工程を組み合わせることにより製造できる。

以下、実施例、比較例及び試験例により本発明をさらに具体的に説明するが、

本発明はこれら実施例、比較例及び試験例に限定されるものではない。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1

特開 2002-53580 に記載の方法により得られた未粉碎の化合物 (I) の結晶をジェットミル (A-0 ジェット/セイシンエンタプライズ) を用い、粉碎圧力 0.4 MPa、供給速度 1 g/分で、粉碎した。レーザー光散乱式粒度分布測定装置 (LDSA-1300A/東日コンピューターアプリケーションズ) を用いて、粉碎前後の化合物 (I) の平均粒子径を測定した。また、粉末 X 線回折装置 (PW3050/PANalytical) を用いて、粉碎前後の化合物 (I) の結晶化度を測定した。結果を第 1 表に示す。

第 1 表

粉碎前		粉碎後	
平均粒子径	結晶化度	平均粒子径	結晶化度
90 μ m	90%	5 μ m	80%

実施例 2

特開 2002-53580 に記載の方法により得られた未粉碎の化合物 (I) の結晶を氷冷した後、ジェットミルを用い、粉碎圧力 0.6 MPa、供給速度 2 kg/時間で、粉碎した。レーザー光散乱式粒度分布測定装置 (Mastersizer 2000/マルバーンインストルメンツ) を用いて、粉碎前後の化合物 (I) の平均粒子径を測定した。また、粉末 X 線回折装置 (PW3050/PANalytical) を用いて、粉碎前後の化合物 (I) の結晶化度を測定した。結果を第 2 表に示す。

第 2 表

粉碎前		粉碎後	
平均粒子径	結晶化度	平均粒子径	結晶化度
90 μ m	90%	10 μ m	80%

実施例 3

実施例 2 で得られたジェット粉碎した化合物 (I) 0.8 g とヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.2 g をビニール袋の中で混合し、化合物 (I) とヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物を得た。

実施例 4

特開 2002-53580 に記載の方法により得られた未粉碎の化合物 (I) を自動乳鉢 (ANM1000 型/ニットー) を用い、サンプル量を 7 g として、1 時間、4 時間及び 24 時間それぞれ粉碎した。また、レーザー光散乱式粒度分布測定装置 (LDSA-1300A/東日コンピューターアプリケーションズ) を用いて、粉碎前後の化合物 (I) の平均粒子径を測定した。結果を第 3 表に示す。

第 3 表

粉碎時間	粉碎前	1 時間	4 時間	24 時間
平均粒子径 (μ m)	90	11	4	4

実施例 5

特開 2002-53580 に記載の方法により得られた未粉碎の化合物 (I) を自動乳鉢 (ANM1000 型/ニットー) を用い、サンプル量を 4 g として、1 時間及び 4 時間それぞれ粉碎した。また、粉末 X 線回折装置 (PW3050/PANalytical) を用いて、粉碎前後の化合物 (I) の結晶化度を測定した。結果を第 4 表に示す。

第 4 表

粉碎時間	粉碎前	1 時間	4 時間
結晶化度 (%)	90	49	29

実施例 6

実施例 5 で得られた 1 時間乳鉢で粉碎した化合物 (I) 0.8 g とヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.2 g をビニール袋の中で混合し、化合物 (I) とヒド

ロキシプロピルメチルセルロースとの混合物を得た。

実施例 7

実施例 5 で得られた 4 時間乳鉢で粉碎した化合物 (I) 0.8 g とヒドロキシプロピルメチルセルロース 3.2 g をビニール袋の中で混合し、化合物 (I) とヒドロキシプロピルメチルセルロースとの混合物を得た。

実施例 8

実施例 1 で得られたジェット粉碎した化合物 (I) を 0.5%メチルセルロース水溶液中に分散させ、化合物 (I) 25 mg 相当量をカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

実施例 9

実施例 4 で得られた 24 時間乳鉢で粉碎した化合物 (I) を 0.5%メチルセルロース水溶液中に分散させ、化合物 (I) 25 mg 相当量をカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

実施例 10

実施例 1 で得られたジェット粉碎した化合物 (I) 25 mg をカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

実施例 11

実施例 1 で得られたジェット粉碎した化合物 (I) 25 mg、ラクトース 60 mg、バレイショデンプン 30 mg、ポリビニルアルコール 2 mg、ステアリン酸マグネシウム 1 mg 及び微量のタール色素から成る組成にて、常法により錠剤を得た。

比較例 1

特開 2002-53580 に記載の方法により得られた未粉碎の化合物 (I) を 0.5%メチルセルロース水溶液中に分散させ、化合物 (I) 25 mg 相当量をカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

比較例 2

特開 2002-53580 に記載の方法により得られた未粉碎の化合物 (I) 25 mg をカプセルに充填し、カプセル剤を得た。

試験例 1

実施例 8、実施例 9 及び比較例 1 で得られた各カプセル剤の溶出試験 (パド

ル法）を実施した。結果を図 1 に示す。

図 1 から、ジェット粉碎した化合物（I）を含むカプセル剤（実施例 8）及び乳鉢で粉碎した化合物（I）を含むカプセル剤（実施例 9）は、未粉碎の化合物（I）を含むカプセル剤（比較例 1）と比較して高い溶出率を示すことがわかり、化合物（I）を適切な粒子径に粉碎することにより溶出特性を改善できることがわかった。

試験例 2

実施例 10 及び比較例 2 で得られた各カプセル剤を、各 1 カプセル、絶食下のイヌに経口投与した。経時的に採血し、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により化合物（I）の血漿中濃度を測定した。結果を図 2 に示す。

図 2 から、ジェット粉碎した化合物（I）を含むカプセル剤（実施例 10）を投与した場合は、未粉碎の化合物（I）を含むカプセル剤（比較例 2）を投与した場合と比較して高い血漿中濃度が得られることがわかり、化合物（I）を適切な粒子径に粉碎することにより経口吸収性を改善できることがわかった。

なお、HPLC 測定条件は以下の通りである。

分析機器：LC-10A シリーズ（島津製作所製）

カラム：Develosil ODS-HG-5

カラム温度：室温

移動相：0.05 mol/L リン酸緩衝液（pH3.0）/アセトニトリル=3/2

流速：1 mL/分

検出条件：UV 242 nm

試験例 3

実施例 3、実施例 6 及び実施例 7 で得られた、化合物（I）とヒドロキシプロピルメチルセルロースの各混合物をそれぞれプラボトルに充填し、60 °C で 10 日間保存した。各保存サンプル中の分解物の含有量を、HPLC 法により測定した。結果を第 5 表に示す。なお、実施例 6 及び実施例 7 で得られた混合物中の化合物（I）の平均粒子径は、それぞれ同様の粉碎工程によって粉碎を行った実施例 4 の結果から推定したものである。

第 5 表からわかるように、いずれのサンプルも高い安定性を示した。

第 5 表：分解物の含有量

サンプル	実施例 3	実施例 6	実施例 7
結晶化度 (%)	80	49	29
平均粒子径 (μm)	10	11	4
分解物の含有量 (%)	0.0	0.1	0.1

図面の簡単な説明

図 1 は実施例 8、実施例 9 及び比較例 1 で得られた各カプセル剤の溶出試験（パドル法）の結果を表す図である。縦軸はカプセル剤からの化合物（I）の溶出率（%）、横軸は時間（分）、エラーバーは標準偏差を表す。

—□—：実施例 8 で得られたカプセル剤 [ジェット粉碎した化合物（I）を含む] の溶出曲線を表す。

—◇—：実施例 9 で得られたカプセル剤 [乳鉢で粉碎した化合物（I）を含む] の溶出曲線を表す。

—△—：比較例 1 で得られたカプセル剤 [未粉碎の化合物（I）を含む] の溶出曲線を表す。

図 2 は実施例 10 及び比較例 2 で得られた各カプセル剤の、イヌに対する経口吸収性の試験結果を表す図である。縦軸は化合物（I）の血漿中濃度（%）、横軸は時間（時間）、エラーバーは標準偏差を表す。

—○—：実施例 10 で得られたカプセル剤 [ジェット粉剤した化合物（I）を含む] を用いた場合の化合物（I）の血漿中濃度を表す。

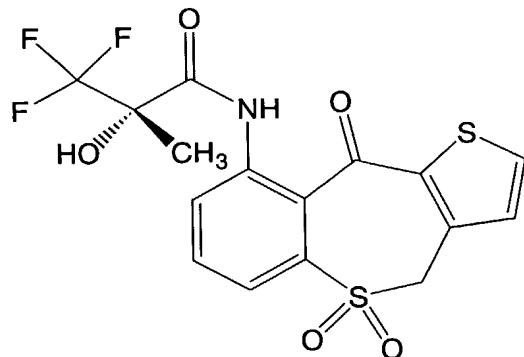
—●—：比較例 2 で得られたカプセル剤 [未粉碎の化合物（I）を含む] を用いた場合の化合物（I）の血漿中濃度を表す。

産業上の利用可能性

本発明により、例えば溶解性、吸収性、安定性等が良好な化合物（I）の微細結晶、その微細結晶を含む医薬製剤等が提供される。

請求の範囲

1. 80 μm 以下の平均粒子径を有する



で表される (S) - $(+)$ -3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル- N -(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-*c*][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。

2. (S) - $(+)$ -3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル- N -(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-*c*][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶の平均粒子径が 1~40 μm である請求の範囲 1 記載の微細結晶。
3. 結晶化度が 15% 以上である請求の範囲 1 または 2 記載の (S) - $(+)$ -3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル- N -(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-*c*][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。
4. 結晶化度が 25% 以上である請求の範囲 1 または 2 記載の (S) - $(+)$ -3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル- N -(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-*c*][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。
5. 結晶化度が 45% 以上である請求の範囲 1 または 2 記載の (S) - $(+)$ -3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル- N -(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-*c*][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。
6. 結晶化度が 75% 以上である請求の範囲 1 または 2 記載の (S) - $(+)$ -3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル- N -(5,5,10-トリオキソ-4,10-ジヒドロチエノ[3,2-*c*][1]ベンゾチエピン-9-イル)プロパンアミドの微細結晶。
7. 請求の範囲 1~6 のいずれかに記載の微細結晶を含むことを特徴とする医薬製剤。

8. 80 μm 以上の平均粒子径を有する (S)-(+) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチル-*N*-(5, 5, 10-トリオキソ-4, 10-ジヒドロチエノ[3, 2-*c*] [1]ベンゾチエピン-9-イル) プロパンアミドを乾式粉碎する工程を含むことを特徴とする請求の範囲 1~6 のいずれかに記載の微細結晶の製造方法。
9. 粉碎工程にジェット粉碎機を用いることを特徴とする請求の範囲 8 記載の微細結晶の製造方法。

図 1

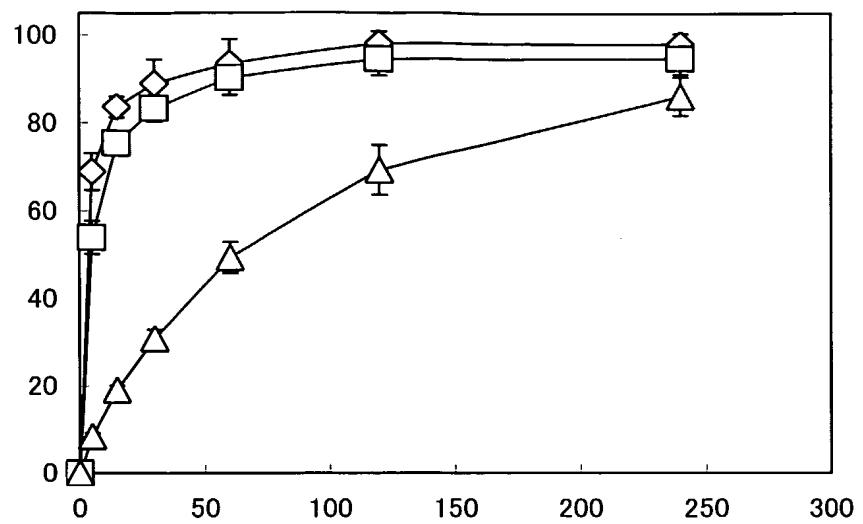
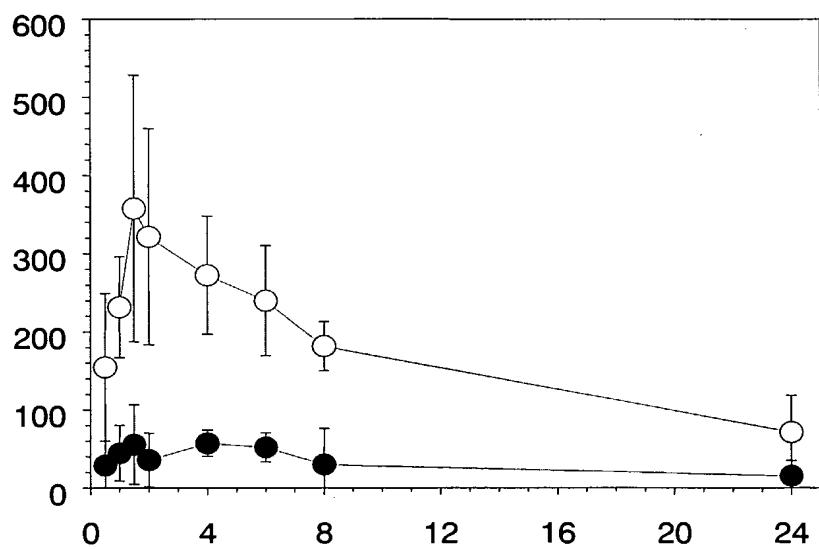


図 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018773

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D495/04, A61K31/381, A61P13/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D495/04, A61K31/381, A61P13/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLus (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 1998/046587 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 22 October, 1998 (22.10.98), & EP 979821 A1 & US 6211227 B1 & JP 3283267 B2	1-9
X	JP 2002-53580 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 19 February, 2002 (19.02.02), (Family: none)	1-9
X	WO 2002/078710 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), & EP 1384480 A1 & US 2004/116459 A1	1-9

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 January, 2005 (21.01.05)

Date of mailing of the international search report
08 February, 2005 (08.02.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/018773

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2002/078711 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), & EP 1384481 A1 & US 2004/106671 A1	1-9
X	WO 2002/078712 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 10 October, 2002 (10.10.02), & EP 1380299 A1 & US 2004/110784 A1	1-9
X	WO 2003/041704 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 22 May, 2003 (22.05.03), & EP 1444980 A1 & US 2004/248926 A1	1-9
X	WO 2000/000492 A1 (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 06 January, 2000 (06.01.00), Page 1, lines 20 to 23; page 2, lines 1 to 5 & EP 1090919 A1 & US 6383520 B1	1-9
A	WO 2002/013823 A1 (TEVA PHARM IND. LTD.), 21 February, 2002 (21.02.02), Page 2, lines 11 to 14 & JP 2004/511439 A & US 2002/0120147 A1 & EP 1318809 A1	1-9
A	WO 2002/045691 A2 (PHARMACIA CORP.), 13 June, 2002 (13.06.02), Page 1, line 18 to page 2, line 27 & US 2002/0068641 A1 & JP 2004-518642 A	1-9

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl' C07D 495/04, A61K 31/381, A61P 13/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl' C07D 495/04, A61K 31/381, A61P 13/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
C A P l u s (S T N) , R E G I S T R Y (S T N)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 1998/046587 A1 (協和醸酵工業株式会社) 1998. 10. 22, & EP 979821 A1 & US 6211227 B1 & JP 3283267 B2	1-9
X	JP 2002-53580 A (協和醸酵工業株式会社) 2002. 02. 19, (ファミリーなし)	1-9
X	WO 2002/078710 A1 (協和醸酵工業株式会社) 2002. 10. 10, & EP 1384480 A1 & US 2004/116459 A1	1-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21. 01. 2005

国際調査報告の発送日 08. 2. 2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

小堀 麻子

4 C 3336

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	WO 2002/078711 A1 (協和醸酵工業株式会社) 2002.10.10, & EP 1384481 A1 & US 2004/106671 A1	1-9
X	WO 2002/078712 A1 (協和醸酵工業株式会社) 2002.10.10, & EP 1380299 A1 & US 2004/110784 A1	1-9
X	WO 2003/041704 A1 (協和醸酵工業株式会社) 2003.05.22, & EP 1444980 A1 & US 2004/248926 A1	1-9
X	WO 2000/000492 A1 (中外製薬株式会社) 2000.01.06, 第1頁第20-23行、第2頁第1-5行 & EP 1090919 A1 & US 6383520 B1	1-9
A	WO 2002/013823 A1 (TEVA PHARM IND LTD) 2002.02.21, 第2頁第11-14行目 & JP 2004-511439 A & US 2002/0120147 A1 & EP 1318809 A1	1-9
A	WO 2002/045691 A2 (PHARMACIA CORP) 2002.06.13, 第1頁第18行-第2頁第27行 & US 2002/0068641 A1 & JP 2004-518642 A	1-9